

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICH NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 5 : A61K 31/495, C07D 295/14		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 92/11013 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 9. Juli 1992 (09.07.92)
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP91/02379</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 12. Dezember 1991 (12.12.91)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: P 40 41 463.9 22. Dezember 1990 (22.12.90) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Carl-Bosch-Strasse 38, D-6700 Ludwigshafen (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : STEINER, Gerd [DE/DE]; Oberer Waldweg 1, D-6719 Kirchheim (DE). BACH, Alfred [DE/DE]; Vespasianstrasse 16, D-6802 Ladenburg (DE). UNGER, Liliane [DE/DE]; Waltraudstrasse 14, D-6700 Ludwigshafen (DE). RASCHACK, Manfred [DE/DE]; Donnersbergstrasse 7, D-6714 Weisenheim am Sand (DE).</p>		<p>(74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; Carl-Bosch-Strasse 38, D-6700 Ludwigshafen (DE).</p> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), BE (europäisches Patent), CA, CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), IT (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), MC (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent), US.</p> <p>Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.</p>	
<p>(54) Title: 5-CYANOMETHYLENE-10-(PIPERAZINE-1-YL)-DIBENZO[a,d]CYCLOHEPTENES FOR RELIEVING MIGRAINE</p> <p>(54) Bezeichnung: 5-CYANOMETHYLEN-10-(PIPERAZIN-1-YL)-DIBENZO[a,d]CYCLOHEPTENE ZUR BEKÄMPFUNG DER MIGRÄNE</p> <div style="text-align: center;"> <p style="text-align: right;">(I)</p> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>The description relates to the use of 5-cyanomethylene-10-(piperazine-1-yl)-dibenzo[a,d]cycloheptenes of formula (I), in which R¹, R² and R³ have the significance given in the specification, for relieving migraine.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Es wird die Verwendung von 5-Cyanmethylen-10-(piperazin-1-yl)-dibenzo[a,d]cycloheptenen der Formel (I), in der R¹, R² und R³ die in der Beschreibung angegebene Bedeutung besitzen, zur Bekämpfung von Migräne beschrieben.</p>			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	ES	Spanien	ML	Mali
AU	Australien	FI	Finnland	MN	Mongolci
BB	Barbados	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
BE	Belgien	GA	Gabon	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BG	Bulgarien	CN	Guinea	NO	Norwegen
BJ	Benin	GR	Griechenland	PL	Polen
BR	Brasilien	HU	Ungarn	RO	Rumänien
CA	Kanada	IT	Italien	SD	Sudan
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JP	Japan	SE	Schweden
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SU+	Soviet Union
CI	Côte d'Ivoire	LJ	Liechtenstein	TD	Tschad
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	TG	Togo
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DE	Deutschland	MC	Monaco		
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		

+ Die Bestimmung der "SU" hat Wirkung in der Russischen Föderation. Es ist noch nicht bekannt, ob solche Bestimmungen in anderen Staaten der ehemaligen Sowjetunion Wirkung haben.

5-Cyanmethylen-10-(piperazin-1-yl)-dibenzo[a,d]cycloheptene zur
Bekämpfung der Migräne

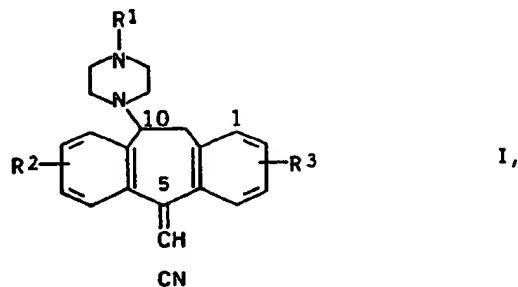
Beschreibung

5

Die vorliegende Erfindung betrifft eine neue Verwendung von
5-Cyanmethylen-10-(piperazin-1-yl)-dibenzo[a,d]cycloheptenen.

10 5-Cyanmethylen-10-(piperazin-1-yl)-dibenzo[a,d]cycloheptene sind
bereits aus der EP-PS 35.711 bekannt. Für diese Verbindungen sind
neuroleptische, sedative, hypnotische und tranquilisierende
Wirkungen beschrieben worden.

15 Es wurde nun gefunden, daß 5-Cyanmethylen-10-(piperazin-1-yl)-
dibenzo-[a,d]cycloheptene der Formel I



in der

20 R₁ ein Wasserstoffatom oder ein C₁₋₃-Alkylrest ist und
R₂ und R₃ Wasserstoffatome sind oder einer der Reste R₂ und R₃
auch ein Fluor- oder Chloratom darstellen kann,

25 sowie deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren auch
eine gute Wirkung gegen Migräne besitzen.

Besonders ausgeprägt ist die neue Wirkung beim (E), (Z)-5-Cyan-
methylen-2-chlor-10-(4-methylpiperazin-1-yl)-dibenzo[a,d]cyclo-
hepten und insbesondere beim (Z)-Isomeren (A).

30

Die Herstellung der Verbindungen I ist in der EP-PS 35 711 beschrieben. Dasselbe gilt für die Trennung der Verbindungen I in die cis- und trans-Isomeren sowie für die Herstellung von galenischen Applikationsformen mit den Verbindungen I.

5

Die Wirkung der Verbindungen I gegen Migräne ergibt sich aus ihrer hohen Affinität zu 5-Hydroxytryptamin (5-HT_{1D})-Rezeptoren, die wesentlich stärker ist als die des Sumatriptans (Merck-Index, 11. Auflage 1989: Nr. 8979).

10

Die Wirkung wurde durch folgende Versuche gezeigt:

1) 5-HT_{1D}-Rezeptortest mit Großhirnrinde vom Rind

15

Rinderhirn wurde sofort nach Entnahme in 0,32 M Sucrose-lösung (4°C) gelegt und in Eis transportiert. Die frontale Hirnrinde wurde mit ca. 5 Volumen Sucroselösung bei 0°C im Potter-Elvehjem-Homogenisator homogenisiert. Das Homogenat wurde 15 min bei 3000 xg zentrifugiert, der Überstand gesammelt und bei 40 000 xg zentrifugiert (10 min, 4°C). Das Pellet wurde durch Resuspension und Rezentrifugation 2 mal mit Puffer (50 mM Tris-HCl, pH 7,4) gewaschen und kurz homogenisiert. Das Homogenat wurde portioniert und in flüssigem Stickstoff aufgenommen. Die Proteinbestimmung erfolgte mit dem BCA-Protein-Assay (Pierce, Rockford, Illinois, USA).

20
25
30

Das Homogenat wurde mit Inkubationspuffer (50 mM Tris-HCl, 10 µM Pargylin, 4 mM CaCl₂; 0,1 % Ascorbinsäure, pH 7,7) verdünnt.

35

Die Testansätze (1 ml) setzten sich zusammen aus: 600 µg Homogenat, 3 nM ³H-Serotonin (NEN, Dreeich; spezifische Radioaktivität 23,2 Ci/mmol). Zur Belegung der 5-HT_{1A}- und 5-HT_{1C}-Rezeptoren wurde den Ansätzen 100 nM 8-Hydroxydi-propylaminotetralin und 10 nM Mianserin zugegeben. Die Bestimmung der unspezifischen Bindung erfolgte mit 1 µM Serotonin; sie betrug 65 % der totalen Bindung.

40

2) Vektorkonstruktion für die transiente Expression des 5HT_{1D}-ähnlichen Rezeptors

5 Die für den 5HT_{1D}-ähnlichen Rezeptor kodierende cDNA wurde mit Hilfe der Restriktionsenzyme HindIII und EcoRI aus dem Vektor mp18 isoliert und mit den kommerziell von der Firma Luvitrogen erhältlichen BstXI Linkern mit der Sequenz

5' C T T A G A G C A C A - 3'
G A A T C T C

10 versehen. Danach wurde die so modifizierte DNA-Sequenz des SHT_{1D}-ähnlichen Rezeptors in den ebenfalls von der Firma Luvitrogen kommerziell erhältlichen Klonierungsvektor pCDM8 integriert. Dazu wurde der Vektor mit dem Enzym BstXI restringiert und das sogenannte Stuffer-Fragment gel-
15 elektrophoretisch von dem Vektor abgetrennt. Nach Gelelution des um das Stuffer-Fragment verkürzten pCDM8-Vektors wurde die mit BstXI-Linkern versehene für den 5HT_{1D}-ähnlichen Rezeptor kodierende DNA in den wie oben beschrieben vorbehandelten pCDM8 ligiert. Die Ligation fand bei 12°C statt und dauerte 14 h. Die verwendeten Methoden sind in
20 "Current Protocols in Molecular Biology" Band I und II, ver-
öffentlicht von Greene Publishing Associates and Wiley Interscience ISBN 0-471-50338-X, beschrieben.

25 3) Transiente Expression des klonierten 5HT_{1D}-ähnlichen Rezeptors in 293 Zellen

Wenn nicht besonders beschrieben sind die Methoden zur Zellkultur in "Zell- und Gewebekultur" von Lindl und Bauer (Gustav Fischer Verlag) nachzulesen.

30 293 Zellen wurden unter Standard-Bedingungen in einer 10-cm-Zellkulturschale bis zu einer Zellzahl von 7 bis 8 x 10⁶ Zellen kultiviert. Nach Trypsinierung wurden die Zellen 1:3 in MEM Medium (Gibco 041 bis 1090 M), das 2,2 g/l
35 NaHCO₃ enthielt, verdünnt und erneut in 10 cm Petrischalen ausgesät. Danach wurden die Zellen für 40 bis 48 h bei 37°C kultiviert.

Die zu transfizierende DNA wurde wie folgt vorbereitet:
20 µg der DNA-Lösung (1 mg/ml), gereinigt über
CsCl-Grandient, wurden mit 437 µl H₂O versetzt, danach
wurden 62,5 µl 2 M CaCl₂ zugesetzt und schließlich
5 500 µl BBS. Diese Reihenfolge ist streng zu beachten. Innerhalb von 10 min bildeten sich bei Raumtemperatur
Ca⁺⁺-Präzipitate.

Die Lösung wurde auf eine 10-cm-Zellkulturschale mit den
10 nach obiger Vorschrift kultivierten 293 Zellen gegeben. Nach
vorsichtiger Durchmischung wurden die Zellen 15 bis 20 h in
einem 3 % CO₂-Inkubator bei 37°C kultiviert. Danach wurden
vorsichtig 5 ml serumfreies Medium zugesetzt. Nach Entfernung des gesamten Mediums und Wiederholung des Waschvorgangs mit 5 ml serumfreiem Medium wurden den Zellen 10 ml
15 Vollmedium zugesetzt. Nach 48 h Inkubation in einem 5 %
CO₂-Inkubator konnten die Zellen für pharmakologische und
elektrophysiologische Untersuchungen verwendet werden.

20 Den transfizierten und kultivierten Zellen wurden 2,5 ml kaltes PBS zugesetzt. Nach 5 min Inkubation bei Raumtemperatur wurden weitere 5 ml PBS zugegeben und die Zellen vorsichtig von der Oberfläche der Kulturschale heruntergewaschen. Die Zellsuspension wurde in ein Zentrifugenröhren überführt und bei ca. 1.200 g 10 min lang zentrifugiert. Nach sorgfältiger Entfernung des Überstandes wurden
25 die Zellen für Rezeptortests verwendet.

4) Rezeptortest mit einem Ratten 5-HT_{1D}-ähnlichen transient
30 exprimierten Rezeptorklon

35 Humane embryonale Nierenzellen aus Beispiel 3 wurden in 50 mM Tris-HCl, pH 7,4 aufgenommen und mit Ultraschall (Sinifer 20 sec, 90 % bei output 3, 0°C) homogenisiert. Das Homogenat wurde mit Inkubationspuffer (50 µM Tris-HCl, 10 µM Pargylin, 4 µM CaCl₂, 0,1 % Ascorbinsäure, pH 7,7) verdünnt.

Nach beendeter Inkubation des Homogenats (30 min bei 25°C) wurden die Ansätze über Glasfaserfilter (Whatman GF/F) filtriert und mit eiskaltem Puffer (50 μ M Tris-HCl, pH 7,4) gewaschen. Die auf den Filtern zurückgehaltene Radioaktivität wurde mittels Flüssigkeitsszintillationsmessung bestimmt.

Der Testansatz von 1 ml setzte sich zusammen aus 35 μ g des erhaltenen Homogenats, 3 nM 3 H-Serotonin (NEN, Dreeich; spezifische Radioaktivität 23,2 Ci/ mmol). Die unspezifische Bindung erfolgte mit Serotonin und betrug 15 % der totalen Bindung.

Die Auswertung der Kompetitionskurven erfolgte über iterative nichtlineare Regressionsanalyse in Anlehnung an das Programm LIGAND (Munson and Rodbard: Anal. Biochem. 107, 220, (1980)).

Ergebnisse

Substanz	Ki (nM)	
	5-HT _{1D} Großhirn Rind	5-HT _{1D} -ähnliche Rezeptoren
A	30	6,5
Sumatriptan	50	11

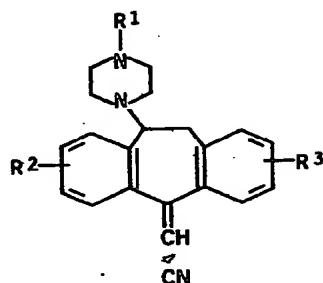
Die benutzten Methoden sind beschrieben in C. Waeber et al.: 5-HT_{1D} receptors in guinea-pig and pigeon brain radioligand binding and biochemical studies, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 340: 479-485 (1989).

Für die neue Indikation sollen die Verbindungen I in einer Dosierung von 10-200 mg pro Patient und Tag bei oraler Gabe bzw. 1-100 mg pro Patient und Tag bei parenteraler (intravenös, intramuskulär) Gabe eingesetzt werden.

Patentansprüche

1. Verwendung von 5-Cyanmethylen-10-(piperazin-1-yl)-dibenzo-[a,d]cycloheptenen der Formel I

5



I,

in der

R¹ ein Wasserstoffatom oder ein C₁-3-Alkylrest ist und10 R² und R³ Wasserstoffatome sind oder einer der Reste R² und R³ auch ein Fluor- oder Chloratom darstellen kann,

sowie deren Salzen mit physiologisch verträglichen Säuren zur Bekämpfung von Migräne.

15

2. Verwendung von (E), (Z)-5-Cyanmethylen-2-chlor-10-(4-methyl-piperazin-1-yl)-dibenzo[a,d]cyclohepten sowie dessen Salzen mit physiologisch verträglichen Säuren zur Bekämpfung von Migräne.

20

3. Verwendung von (Z)-5-Cyanmethylen-2-chlor-10-(4-methyl-piperazin-1-yl)-dibenzo[a,d]cyclohepten sowie dessen Salzen mit physiologisch verträglichen Säuren zur Bekämpfung von Migräne.

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/EP 91/02379

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) ⁶		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int.C1.5 A 61 K 31/495, C 07 D 295/14		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁷		
Classification System	Classification Symbols	
Int. C1.5	A 61 K; C 07 D	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹		
Category ¹⁰	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
A*	EP, A2, 0035711 (BASF AG) September 16, 1981, see the whole document -----	1-3
A	US, A, 3457264 (FARMOCHIMICA CUTOLO-CALOSI S.P.A.) July 22, 1969, see the whole document -----	1-3
A	EP, A2, 0035714 (BASF AG) September 16, 1981 see the whole document -----	1-3
A	US, A, 3462436 (RHONE-POULENC S.A.) August 19, 1969, see the whole document ----- -----	1-3
* Attention is drawn to the fact that the basis of this A category is that a known combination can be claimed in many countries by a product claim which is limited to the first medicinal use, and in many of these countries by an application claim for other medicinal uses. (Second medicinal use).		
<p>¹⁰ Special categories of cited documents: ¹⁰ "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>¹¹ "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such docu- ments, such combination being obvious to a person skilled in the art. "G" document member of the same patent family</p>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	
February 19, 1992 (19.02.1992)	March 18, 1992 (18.03.1992)	
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	
EUROPEAN PATENT OFFICE		

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO. PCT/EP 91/02379**

SA 54051

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on **30/12/91**.
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A2- 0035711	16/09/81	AT-E- 7391 AU-B- 536527 AU-D- 6813981 CA-A- 1163265 DE-A- 3009034 JP-B- 1011014 JP-C- 1530733 JP-A- 56139446 US-A- 4447610 US-A- 4548933		15/05/84 10/05/84 17/09/81 06/03/84 24/09/81 23/02/89 15/11/89 30/10/81 08/05/84 22/10/85
US-A- 3457264	22/07/69	BE-A- 683742 CH-A- 493467 CH-A- 496664 CH-A- 516517 DE-A- 1670714 DE-A- 1670814 FR-M- 5613 FR-A- 1497538 GB-A- 1160293 NL-A- 6609437		06/01/67 15/07/70 30/09/70 15/12/71 03/12/70 11/03/71 11/12/67 00/00/00 06/08/69 09/01/67
EP-A2- 0035714	16/09/81	AT-E-T- 10095 CA-A- 1163264 DE-A- 3009045 JP-A- 56139468 US-A- 4376773		15/11/84 06/03/84 24/09/81 30/10/81 15/03/83
US-A- 3462436	19/08/69	BE-A- 675609 CH-A- 449024 DE-A- 1620183 FR-E- 90407 FR-A- 1498259 GB-A- 1122203 LU-A- 50325 NL-A- 6600711 OA-A- 2197		26/07/66 00/00/00 21/05/70 00/00/00 00/00/00 00/00/00 28/03/66 28/07/66 05/05/70

For more details about this annex: see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 91/02379

I. KLASSEFIKATION DES ANMELDUNGSGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben)⁶

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC
Int.Cl.5 A 61 K 31/495, C 07 D 295/14

II. RECHERCHIERTE SACHGEBiete

Recherchiertes Mindestprüfstoff⁷

Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole
Int.Cl.5	A 61 K; C 07 D

Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen⁸

III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN⁹

Art	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
A*	EP, A2, 0035711 (BASF AG) 16 September 1981, siehe Dokument insgesamt --	1-3
A	US, A, 3457264 (FARMOCHIMICA CUTOLO-CALOSI S.P.A.) 22 Juli 1969, siehe Dokument insgesamt --	1-3
A	EP, A2, 0035714 (BASF AG) 16 September 1981, siehe Dokument insgesamt --	1-3

* Basendore Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen¹⁰:

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als basendore Bedeutung anzusehen ist

"B" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweckmäßigstens zu beanspruchen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung übertroffen wird oder die aus einem anderen basendoren Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Späterer Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von basendore Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf offiziellerischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von basendore Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf offiziellerischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"R" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

IV. BESCHEINIGUNG

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

19. Februar 1992

Absendeadatum des Internationalen Recherchenberichts

18. 03. 92

Internationale Recherchebehörde

Europäisches Patentamt

Unterschrift des beauftragten Rechenschaftsführers
MMO. M. van der Drift

III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)		Betr. Anspruch Nr.
Art.	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	
A	US, A, 3462436 (RHONE-POULENC S.A.) 19 August 1969, siehe Dokument insgesamt	1-3
	*Es wird hervorgehoben dass die Grundlage dieser A-Kategorie ist, dass eine bekannte Vereinigung in vielen Ländern von einem Produktanspruch, der auf die erste medizinische Anwendung begrenzt ist, beansprucht werden kann und in vielen von diesen Ländern von einem Anwendungsanspruch für andere medizinische Indikationen. (Zweite medizinische Indikation).	

**ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT
ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR. PCT/EP 91/02379**

SA 54051

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am **30/12/91**
Diese Angaben dienen nur zur Orientierung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A2- 0035711	16/09/81	AT-E- 7391 AU-B- 536527 AU-D- 6813981 CA-A- 1163265 DE-A- 3009034 JP-B- 1011014 JP-C- 1530733 JP-A- 56139446 US-A- 4447610 US-A- 4548933	15/05/84 10/05/84 17/09/81 06/03/84 24/09/81 23/02/89 15/11/89 30/10/81 08/05/84 22/10/85
US-A- 3457264	22/07/69	BE-A- 683742 CH-A- 493467 CH-A- 496664 CH-A- 516517 DE-A- 1670714 DE-A- 1670814 FR-M- 5613 FR-A- 1497538 GB-A- 1160293 NL-A- 6609437	06/01/67 15/07/70 30/09/70 15/12/71 03/12/70 11/03/71 11/12/67 00/00/00 06/08/69 09/01/67
EP-A2- 0035714	16/09/81	AT-E-T- 10095 CA-A- 1163264 DE-A- 3009045 JP-A- 56139468 US-A- 4376773	15/11/84 06/03/84 24/09/81 30/10/81 15/03/83
US-A- 3462436	19/08/69	BE-A- 675609 CH-A- 449024 DE-A- 1620183 FR-E- 90407 FR-A- 1498259 GB-A- 1122203 LU-A- 50325 NL-A- 6600711 OA-A- 2197	26/07/66 00/00/00 21/05/70 00/00/00 00/00/00 00/00/00 28/03/66 28/07/66 05/05/70

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang: siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr. 12/82

EPO FORM P0473